

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

129

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe, Jacques, Georges JOURDAIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 24 Janvier 1932, à BLOIS (Loir-&-Cher)

présentée et soutenue publiquement le

LES APPLICATIONS CLINIQUES
DES METHODES DE DETERMINATION
DU SEXE CHROMOSOMIQUE

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe, Jacques, Georges JOURDAIN
Externe des Hôpitaux de Paris
né le 24 janvier 1932 à Blois (Loir et Cher)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES APPLICATIONS CLINIQUES
DES METHODES DE DETERMINATION
DU SEXE CHROMOSOMIQUE

-:-



Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
 CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
 GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
 HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY. LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
 LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
 MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
 TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER
Anatomie pathologique.....	DELARUE
Bactériologie.....	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale.....	
Cancérologie méd., sociale.....	FAUVERT
Carcinologie.....	BERNARD J.
Chimie Méd.....	REDON
	JAYLE
Clinique Chir. {	Hôtel-Dieu.....
	Salpêtrière.....
	Cochin.....
	Beaujon.....
Clinique Chir. cardio-vasculaire.....	MENEGAUX
Clinique Chir. réparatrice et } orthop.	MOULONGUET
Clinique de Cardiologie.....	QUENU
Clinique Chir. infantile et } d'orthop.	SICARD
Clinique Chir. pleuro-pulm.....	G. d'ALLAINES
Clinique de la Tuberculose.....	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de neuro-chir.....	
Clinique de Puéricult.....	MOUQUIN
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques	FEVRE
Clinique des mal. du sang.....	
Clinique mal. du système nerv.....	MATHEY
Clinique des maladies des enf.....	BERNARD Et.
Clinique des maladies infectieuses.....	PETIT-DUTAILLIS
	LELONG
	DEGOS
	MARCHAL
	ALAJOUANINE
	CATHALA
	MOLLRET

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	{ BARIETY
Cliniques Médicales	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR VALLERY-RADOT
	{ LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

MM.

Anatomie (CABROL
(DEBEYRE
(DELMAS
(OLIVIER G.
(Melle GAU-
Ana.Path. (THIER V.
(BUSSE
(GOUYGOU
(CHRISTOL
Bactériologie (NEVOT
(BOURLIERE
Biol.Méd. (ETTORI
(POLONOVSKI J.
Dermato-syph. (DUPERRAT
Embryologie (TUCHMANN
(COUJARD
Histologie (N.
(CORNET
Hydrologie (BOYER
(DEPARIS
Mal.infect. (BASTIN
Médecine (DEROBERTE
légale et (GAULTIER
du Trav.) (HADENGUE
Neurochir. (DAVID
Neurologie (LHERMITTE
(GRASSET
(LE LORIER
Obstétrique (LEPAGE
(MERGER
(MORIN
(RAVINA
(ROBEY
(BREGEAT
Ophtal-mologie (DESIGNES
(JUDET
Orthopédie (AUBRY
Oto-rhino (MADURO
laryngol.)
Parasito. (BRUMPT
Parasito col. (CHABAUD
(ABOULKER
(BARCAT
Path.chir. (BAUMANN
(CAUCHOIX

Pat.chir.

Pat.expéri-ment.

Path.Méd.

Pédiatrie

Pharmacol.

Physiol.

Physique

Médicale

Pneumo-phtis.

Psychiatrie

(DUBOST
(FAUREL
(FLABEAU
(GERMAIN
(GOSSET
(LAURENCE
(LORTAT-JACOB
(OLIVIER (Cl.)
(POILLEUX
(THOMERET
(VERNE (J.M.)
(MAURICE
(LOEPER
(BOUVIER
(BOUDIN
(BRICAIRE
(BRISSAUD
(CASTAIGNE
(CONTE
(DEROT
(DOMART
(LAMOTTE
(LAROCHE
(MACREZ
(MILLIEZ
(PEQUIGNOT
(PERRAULT
(RAMBERT
(ROYER
(THIEFFRY
(TURIAT
(WOLFROMM
(POLONOVSKI Cl.
(MOZZICONACCI
(JOSEPH
(Melle LEVY
(BARGETON
(DEJOURS
(PARROT
(DJOURNO
(GOUGLROT
(KREIS
(BARUK
(PICHOT

MM.
 Psych.infant.N....
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 { CERNEA

MM.
 Urologie..... KUSS
 Thérapeut..... CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.
 { AMELINE
 { HUGUIER
 Clin.Chir. { LEGER
 { PADOVANI
 { ROUX
 Clinique } { ECATLE
 obstét. } { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.
 Urologie..... N...
 Clinique M. { DREYFUS
 { HAGUENAU
 { KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté..... M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
 Conservateur..... Melle GOICHON
 { Melles DUMATTRE
 Bibliothécaires..... { LE NOIR
 { LAURENT
 { QUIEVREUIL

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A la Mémoire de mon Père,

A ma Mère,

Avec toute mon affection
et ma reconnaissance.

A mes Beaux-Parents,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A ma Femme,

le Docteur Jeanne-Marie JOURDAIN

Avec toute ma tendresse.

A mes Soeurs, Jacqueline et Colette,

A ma Famille,

A tous mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur MONOD-BROCA,
Monsieur le Professeur MENEGAUX
Monsieur le Professeur BOULIN (In Memoriam)
Monsieur le Professeur MOUQUIN

En remerciement de l'enseignement
que j'ai reçu d'eux.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux.

A mon Jury de Thèse.

LES APPLICATIONS CLINIQUES
DES METHODES DE DETERMINATION
DU SEXE CHROMOSOMIQUE

- I -

INTRODUCTION

-:-

Il y a exactement trente ans que EVANS et SWEZY ont démontré l'existence de deux différences dans les chromosomes mâles et les chromosomes femelles dans la race humaine, et aussi chez les mammifères en général :

Ces différences résident :

l'une, dans les chromosomes sexuels proprement dits,

l'autre, dans la longueur des autosomes des cellules somatiques.

Mais, sur le plan pratique, il fallut attendre 1949 et la publication des travaux de BARR et BERTRAM : ces auteurs en effet, décrivaient une différence cytologique sexuelle décisive, relativement facile à mettre en évidence, et donc à appliquer à des cas cliniques :

cette différence intéresse la structure nucléaire des cellules somatiques, et en particulier les cellules de la peau et des muqueuses :

c'est la présence d'une masse de chromatine, d'un micron de diamètre environ, masse très fréquente dans les cellules appartenant à un organisme femelle, très rare lorsque cet organisme est mâle.

Il s'agit donc d'un satellite nucléaire,

dont la recherche offre une valeur souvent primordiale lorsqu'en endocrinologie, on se trouve devant un tableau ambigu de dysgénésie gonadique, avec des caractères sexuels souvent en opposition avec le sexe génétique vrai. C'est en particulier ce qui a lieu dans le syndrome de TURNER-ALBRIGHT, où la détermination du sexe chromosomique a donné des réponses que nous nous proposons d'étudier plus loin.

La poursuite des recherches dans cette voie a d'ailleurs bientôt montré que le terme de satellite nucléaire était erroné et ne pouvait s'appliquer à toutes les masses de chromatine sexuelle, car par exemple, dans le noyau de la névroglie, la masse est accolée à la membrane nucléaire, en croissant. Et l'on préfère aujourd'hui parler de chromatine sexuelle, sans préjuger de son siège dans le noyau ni même de sa forme. Selon les espèces en effet, la chromatine sexuelle se localisera différemment dans la zone nucléaire.

Les premières observations de chromatine sexuelle dans la race humaine ont été faites au niveau de la peau, où ce caractère est particulièrement net, et la biopsie d'accès facile. Les noyaux de la couche de Malpighi présentent chez la femme une masse plane convexe de chromatine, presque toujours située à la face interne de la membrane nucléaire, masse très caractéristique, très distincte dans presque tous les cas des autres particules chromatiques, distincte aussi du nucléole. Par la coloration à l'hématoxyline éosine, cette masse s'est montrée très fréquente chez cinquante femmes normales, et très rares chez cinquante hommes normaux. La fréquence moyenne de la chromatine sexuelle

dans les noyaux de cellules épithéliales chez la femme a été dans les premières recherches de BARR de 69 % des cellules, et chez l'homme, de 5 % seulement. Ces chiffres varient beaucoup d'une numération à l'autre. Cependant les déviations ont été entre 52 et 85 chez les femmes, de 1 à 14 chez les hommes. Ces premières déterminations n'ont jamais donné de cas intermédiaires pouvant mettre en doute l'identification du sexe du donneur.

On paraissait donc disposer d'un moyen de décider du sexe. Mais à vrai dire, on ne s'était d'abord occupé que de sujets normaux, c'est-à-dire, précisément, à sexe bien tranché. Nous verrons que l'application du test à des sujets pseudo-hermaphrodites par exemple est beaucoup moins simple, et que les réponses sont beaucoup moins nettes, ce à quoi l'on pouvait s'attendre.

Toujours est-il que l'intérêt avait été éveillé, et que depuis dix ans les recherches se poursuivent, à la fois pour mettre au point des méthodes plus pratiques, plus constantes, et pour les appliquer à la pathologie endocrinienne nécessitant des bilans sexuels objectifs.

Les méthodes ont proposé successivement la détermination de la chromatine sexuelle au niveau des cellules du revêtement cutané, puis de la muqueuse buccale et aussi vaginale, au niveau enfin des polynucléaires neutrophiles du sang circulant.

NIEMANN et ses collaborateurs, reprenant récemment toute la question de la détermination du sexe génétique et de son utilité, en médecine légale pour l'identification

du sexe du foetus, et dans les autres indications en pathologie humaine, soulignent en particulier :

la détermination du sexe véritable

- dans l'hermaphrodisme ;
- dans les pseudo-hermaphrodismes de divers types ;
- dans l'étude des tératomes.

Mais surtout, ces auteurs ont cherché à expliquer l'origine et la constitution des corpuscules de chromatiné dans les cellules femelles. Et ils ont avancé et discuté deux hypothèses :

- 1° il s'agirait de la fusion des portions hétérochromatiques des deux chromosomes X femelles :
- 2° il s'agirait d'un élément autonome, synthétisé par le noyau cellulaire à partir des acides désoxyribonucléiques sous l'influence de gènes sexuels ayant une action féminisante.

La première hypothèse semble la plus logique, parce qu'elle n'est pas en opposition avec le fait que le corpuscule ou satellite nucléaire n'est pas présent dans toutes les cellules femelles : en outre, elle s'accorde aussi avec la présence dans certaines cellules mâles d'un élément similaire, mais de plus petites dimensions.

Il n'en reste pas moins à expliquer pourquoi ce corpuscule de volume à peu près moitié de celui trouvé dans les cellules femelles, n'est pas présent avec la même fréquence dans les cellules mâles. On com-

prendrait à la rigueur une différence de morphologie, de volume, mais non une différence quantitative... On peut espérer que les méthodes de microphotographie électronique viendront éclairer ces incertitudes.

°°

Notre but, dans ce présent travail, est surtout de dégager l'aspect pratique de ces découvertes, et d'étudier les applications cliniques que l'on peut faire des méthodes de détermination du sexe génétique.

Nous avons donc adopté le plan que voici :

après un rapide HISTORIQUE des faits qui ont abouti aux conceptions et aux méthodes actuelles, nous exposerons les TECHNIQUES et leurs résultats dans la recherche du sexe chromosomique : biopsies cutanées, frottis muqueux, mais aussi étude de la masse chromatique sexuelle dans les polynucléaires neutrophiles circulants, enfin dans les noyaux des cellules du sédiment urinaire.

Nous passerons alors aux applications pratiques de ces techniques, rechercher le sexe génétique chez des sujets atteints de dysgénésies gonadiques, syndrome de TURNER, syndrome de KLINEFELTER ; hermaphrodisme vrai, mais surtout pseudo-hermaphrodisme de diverses variétés, homosexualité chez l'homme ; enfin en médecine légale, et plus accessoirement dans la détermination du sexe de tumeurs endocriniennes chez l'homme

HISTORIQUE

-:-

Nous avons vu plus haut que c'est à BARR que l'on devait la notion d'une différenciation sexuelle de la chromatine nucléaire dans les cellules appartenant à des organismes mâles ou femelles. Ce fut d'abord dans la cellule nerveuse du ganglion hypoglosse de la Chatte que fut décrite cette masse chromatique, dite d'abord satellite nucléaire puis chromatine sexuelle. Ce caractère sexuel nouveau fut retrouvé par BARR au niveau de douze régions différentes du système nerveux de la Chatte et comparé aux constatations faites chez le Chat.

BARR étendit ses recherches à d'autres espèces animales mais en se limitant toujours aux neurones : Chien, Loutre, Martre, Furet, Raton laveur, Skunks, Daim, Chèvre. Puis on trouve la chromatine sexuelle chez les rongeurs (COIDAN), chez le Singe (PRINCE).

Restant toujours dans le domaine de la chromatine nucléaire sexuelle des neurones, les différents auteurs ont cherché alors à comparer les caractères des chromosomes sexuels et la présence de la chromatine sexuelle.

On admet actuellement que chez la femelle il existe deux chromosomes X, chez le mâle un chromosome X et un chromosome Y d'une

longueur moitié moindre que le chromosome X.

Les techniques actuelles de coloration ont permis de constater que les portions hétérochromatiques des deux chromosomes X des cellules femelles se fondaient en une masse chromatique unique assez importante, distincte de la chromatine nucléaire. Mais cette chromatine sexuelle n'apparaissait pas comme une particularité strictement propre au sexe femelle puisque dans les deux sexes, la chromatine sexuée existe. La différence n'existe que dans le volume de ces masses et la fréquence de leur présence. Il faut en effet que la chromatine sexuelle atteigne un certain volume pour être visible. Et l'on peut encore penser que les dimensions réduites du chromosome Y mâle rendent compte de la petitesse de la masse chromatique sexuelle qui en résulte.

Aussi la chromatine sexuée n'est pas constamment visible dans tous les noyaux mâles, et même il faut dire qu'elle n'est pas toujours invisible, comme elle n'est pas toujours visible dans les noyaux des cellules femelles : la différence ne porte donc que sur la fréquence avec laquelle cette chromatine est visible dans les noyaux de l'un et l'autre sexe. On a donc établi que chez les mâles, et selon les tissus étudiés, la chromatine sexuelle des noyaux est visible dans 1 à 21 % des cellules étudiées, proportion qui est de 62 à 82 % chez l'organisme femelle. Les chiffres de proportion les plus souvent obtenus sont :

- entre 2 et 13 pour le sexe masculin,
- entre 69 et 78 pour le sexe féminin.

Il faut donc bien savoir qu'il ne s'agit pas de la présence ou de l'absence d'un caractère nucléaire particulier mais d'une appréciation de fréquence, très nette dans les cas normaux, beaucoup plus difficile à interpréter dans les cas ambigus qui précisément exigent ce diagnostic d'un nouveau genre lorsque le bilan sexuel reste douteux.

Cependant, dans bien des cas de pseudo-hermaphrodismes par exemple, l'examen nucléaire de la chromatine sexuelle est vraiment décisif.

Ces dernières années, nombreux sont les auteurs qui ont mis les diverses techniques en pratique.

En 1954, EMERY et MACMILLAN ont étudié, par la biopsie cutanée, la chromatine sexuelle femelle, chez des sujets normaux et dans des cas pathologiques ;

MOORE et BARR, en 1955, proposent une technique basée sur des frottis de muqueuse buccale ;

A. LEMAIRE et ses collaborateurs appliquent le test à un cas de dysgénésie gonadique réalisant un syndrome de TURNER-ALBRIGHT.

Cette même année 1955 HINGLAIS et HINGLAIS font une étude critique du diagnostic chromosomique du sexe chez l'adulte, et montrent l'intérêt et les limites de la méthode dans les états pathologiques intersexués.

En 1956, THIRIEZ fait un exposé détaillé des techniques et de leurs résultats ; à la biopsie cutanée, YANEVA, A. NETTER et

1. LAMBERT préfère le frottis muqueux. NIEMANN et ses collaborateurs appliquent les nouvelles méthodes cytologiques de détermination du sexe génétique à divers états pathologiques.

GREENBLATT et ses collaborateurs donnent la préférence à l'étude des frottis de muqueuse buccale. GILBERT-DREYFUS et collaborateurs montrent en 1956 l'intérêt de la découverte du sexe génétique chez un sujet atteint de syndrome de KLINEFELTER ; EZES apporte des exemples de syndrome de TURNER-ALBRIGHT dont le sexe génétique a été précisé par la recherche de la chromatine nucléaire. DIXON et TORR sont également des partisans de la méthode des frottis buccaux. Ces auteurs constatent, fait médico-légal important, la persistance de la chromatine sexuelle après la mort.

DECOURT et collaborateurs a pu, grâce à la technique, déterminer un sexe génétique mâle chez un sujet apparemment féminin atteint de dysgénésie gonadique.

L'année 1957 a également apporté une grande masse de documents cliniques : ROSENTHAL et collaborateurs ont diagnostiqué le sexe génétique dans deux cas d'hermaphrodisme vrai. NOEL s'en tient, en pédiatrie, à la recherche du sexe génétique sur biopsie cutanée. LUERS a eu recours à la méthode dans l'homosexualité psychique, ou, mieux, psychosexuelle. LENZ en 1957 expose la technique de la différenciation sexuelle par la recherche de la chromatine sexuelle dans les leucocytes polymorphonucléaires, méthode dont les résultats sont comparés par KOSENOW à ceux de la biopsie cutanée, avec

constatation de certaines divergences dans les réponses. ETCHEVERRY et WAIS utilisent également les neutrophiles du sang dans le diagnostic des états intersexuels. CASTRO, lui, propose les éléments cellulaires du sédiment urinaire et BERTRAND expose quelques applications du test en pédiatrie.

-:-

- III -

TECHNIQUES ET RESULTATS

-:-

a) Biopsies cutanées.

Ce fut la méthode la première en date, parce que sans doute la plus accessible, et aussi parce que la peau contient très souvent chez la femme des cellules à noyaux riches en chromatine sexuelle.

Dans leurs travaux princeps, MOORE et BARR avaient décrit dans les noyaux de la couche de Malpighi chez la femme une masse plan convexe de chromatine presque toujours située à la face interne de la membrane nucléaire, masse très distincte des autres particules chromatiques et du nucléole. 69 % des noyaux de cellules provenant de la femme contenaient cette masse sexuelle, contre 5 % seulement chez l'homme. Mais surtout MOORE et BARR soulignaient l'absence de cas intermédiaires pouvant faire douter du sexe du sujet qui avait fourni la biopsie cutanée.

NOEL continue à utiliser la méthode des biopsies cutanées par examen histologique des cellules de l'épiderme : il trouve le corpuscule chromatinien collé à la membrane nucléaire avec un pourcentage variant entre 40 et 85 % des cellules provenant de la femelle, et entre 0 et 10 % des cellules provenant du mâle.

Dans un cas de syndrome de TURNER-ALBRIGHT récemment décrit par LEMAIRE, chez une malade de 18 ans présentant un retard de croissance important (taille 1 m,33) et une absence de puberté, la biopsie cutanée a été étudiée selon la technique de MOORE, GRAHAM et BARR ; de nombreuses coupes ont été faites et plusieurs colorations ont été employées, trioxyhémateïne de HANSEN, hématoxyline type HARRIS, coloration de FEULGEN, avec pour chaque coloration une moyenne de 300 noyaux épidermiques, étudiés sur chaque lame, dénombrés et examinés en détail. Pour 100 noyaux examinés, on n'a trouvé qu'une fois une masse de chromatine positive au Feulgen, cette masse caractérisant le sexe génétique femelle, mais sa rareté impose le diagnostic de sexe génétique mâle. Or nous reverrons cette observation d'une jeune fille de 18 ans atteinte d'un syndrome de TURNER-ALBRIGHT caractéristique.

EMERY et MAC MILLAN ont utilisé la technique décrite par BARR et BERTRAM et l'ont appliquée à des biopsies cutanées provenant de 54 enfants, de 55 nouveau-nés décédés et de 10 adultes. Ils ont pu confirmer les constatations de BARR et constater que la détermination du sexe génétique était possible à partir des biopsies cutanées. Sur les prélèvements effectués post-mortem, la détermination sexuelle correcte a pu être faite dans 8 cas sur 10 ; les deux autres réponses étaient équivoques, mais non fausses. Pour EMERY, la méthode de détermination du sexe sur biopsie cutanée doit connaître trois indications :

- les cas de pseudo-hermaphrodisme, le diagnostic cytologique pouvant éviter une laparotomie exploratrice et le prélèvement de tissu gonadique aux fins d'examen histologique ;

- les cas médico-légaux, lorsque la décomposition n'est pas encore trop avancée, et qu'il est encore possible de déterminer le sexe d'après un fragment cutané ;

- enfin, puisque la chromatine est visible dans le noyau de nombreux tissus organiques, et dans les cellules de certaines tumeurs, il est d'un certain intérêt, au moins dogmatique, de déterminer le sexe chromosomique dans les tissus des tératomes, ou dans les tumeurs éliminant de la gonadotrophine chez des malades de sexe masculin.

SOHVAL et ses collaborateurs enfin ont entrepris une étude afin de préciser la méthode de la biopsie cutanée dans le diagnostic génétique du sexe chez des sujets présentant :

- des troubles des hormones sexuelles,
- des anomalies intersexuelles,
- un cryptorchidisme,
- des troubles corticosurrénaux.

Des sujets hommes et femmes sexuellement et hormonalement normaux ont servi de contrôle

La précision, la relative simplicité de la détection du sexe génétique sur les biopsies cutanées ont été confirmées chez 28 hommes et 27 femmes normaux du point de vue sexuel et hormonal. L'étude de la morphologie nucléaire dans la peau de sujets avec déviations de l'état hormonosexuel montre bien la stabilité de la chromatine sexuelle. Ces observations sont en accord avec l'hypothèse que le corpuscule chromatique caractéristique dérive bien de parties des deux chromosomes X femelles mais n'est pas une indication de fonction hormonale sexuelle. Le type mâle de structure nucléaire épidermique a été rencontré chez un sujet atteint d'agénésie ovarienne syndrome de TURNER,

chez un mâle pseudo-hermaphrodite et chez un autre homme atteint d'hermaphrodisme vrai ou de pseudo-hermaphrodisme. Le sexe chromosomique correspondrait au sexe génital apparent chez un petit garçon atteint de cryptorchidie unilatérale non compliquée, chez un homme et chez une femme atteinte de syndrome de Cushing, donc d'hypercorticisme, enfin chez une femme atteinte d'hyposurrénalisme Addisonien. La conclusion a été que l'identification du sexe génétique par la méthode de la biopsie cutanée est utile dans la différenciation entre pseudohermaphrodisme mâle et pseudohermaphrodisme femelle.

° ° °

b) Frottis de muqueuse buccale, vaginale, urébrale.

MOORE et BARR au Canada en 1955, MARBERGER aux Etats-Unis, ont proposé la méthode des cellules de la muqueuse buccale recueillies par frottis, technique plus simple encore que celle de la biopsie cutanée. Or dans les noyaux on trouve également la chromatine sexuelle dont la fréquence indique le sexe féminin. THIRIEZ en France a mis au point une technique personnelle, après avoir constaté la médiocrité des frottis non colorés, et des colorations par le Feulgen et par le violet de crésyl, l'hématoxyline, le vert de méthyle. Par contre, la coloration directe par l'orcéine acétique a donné des résultats constants. THIRIEZ frotte assez fortement la face interne de la joue avec l'extrémité d'une lame. Le prélèvement recueilli est très légèrement étalé sur une autre lame, on verse immédiatement une ou deux gouttes d'orcéine (1 g dissous dans 45 cc d'acide acétique glacial). On chauffe

pendant trente minutes sans faire bouillir; on filtre et au moment de l'emploi seulement, on dilue dans un volume égal d'eau). On recouvre d'une lamelle, on passe deux à trois fois sur la flamme en 2-5 minutes, on éponge sur la lamelle et on examine la préparation. La coloration retardée après fixation n'a pas donné de bons résultats. Les seuls inconvénients sont la nécessité de faire le prélèvement au laboratoire, et l'examen immédiatement après. Cette technique donne un cytoplasme rose pâle, des contours cellulaires peu visibles, mais une image nucléaire très nette, la chromatine se présentant soit comme un réseau d'épaisseur variable, soit comme un fond continu sur lequel les nucléoles se détachent en clair, en trous. La chromatine sexuelle dont la fréquence va décider du sexe féminin apparaît comme une masse assez volumineuse, très dense, très sombre, collée contre la membrane nucléaire, parfois saillant à l'intérieur du noyau ou se limitant à un renflement de la membrane. Cet aspect bien particulier se retrouve toujours sur les prélèvements provenant de femmes et jamais d'hommes. Mais même chez la femme la fréquence en est variable et pour THIRIEZ plutôt faible. Il faut parcourir plusieurs champs et examiner une dizaine de noyaux avant de trouver cet aspect de façon indiscutable. Plus souvent, THIRIEZ a trouvé des masses de chromatine endo-nucléaires, contre un nucléole surtout, correspondant sans doute au satellite nucléolaire de BARR et BERTRAM, et beaucoup plus difficile à identifier, présent qu'il est dans les deux sexes avec seulement une différence de dimensions.

Dans ce diagnostic, il faut être difficile dans le diagnostic de la chromatine sexuelle, afin d'éliminer les aspects trompeurs.

On exigera :

- une masse volumineuse, compacte,
- un siège contre la membrane nucléaire,

ce que l'on ne constate jamais chez l'homme, et dans quelques noyaux seulement chez la femme.

THIRIEZ, rappelant que la chromatine sexuelle qui proviendrait des deux chromosomes X femelles ayant subi une hétéropycnose, s'étonne de ce que la chromatine sexuelle ne se trouve pas dans tous les noyaux, mais seulement dans certains d'entre eux, ce qu'il explique par :

- le mauvais état de certains noyaux recueillis par frottis ;
- l'inconstance de l'hétéropycnose qui fait disparaître la visibilité des deux X à l'interphase, avec tendance à conserver l'état compact et à s'unir ; l'hétéropycnose, phénomène inconstant, peut se produire de façon différente dans des cellules cependant voisines ;
- enfin, la chromatine sexuelle pourrait n'être qu'un aspect caractéristique d'un phénomène plus général. La situation de la masse chromatique contre la membrane n'est sans doute pas obligatoire, simplement dans cette situation la chromatine est plus visible.

THIRIEZ en conclut que la numération et l'établissement de limites de fréquence pour les noyaux porteurs de chromatine sexuelle sont assez vains. Mais on peut demander au phénomène un moyen pratique de déterminer le sexe chromatinien. MOORE et

BARR pensent que les biopsies cutanées sont plus difficiles à obtenir que les frottis muqueux buccaux qu'ils ont étudiés chez 140 sujets; 81 de sexe masculin et 59 de sexe féminin. Le matériel prélevé a été étalé sur lames et recouvert d'une fine couche d'ovalbumine de MAYER.

13 frottis provenaient de nourrissons entre 2 et 7 jours, les autres sujets variaient entre 2 mois et 62 ans. La fixation a été faite avec la solution de PAPANICOLAOU (parties égales d'alcool à 95° et d'éther). On a évité de sécher. La durée de la fixation a pu varier entre 2 et 24 heures. Les préparations fixées ont été passées à l'alcool à 70 puis à 50°, à l'eau distillée, 5 minutes chaque fois, en changeant deux fois l'eau distillée. La coloration a été effectuée avec un violet crésyl en solution à 1 % pendant 5 minutes, puis en alcool absolu, avec vérification au microscope jusqu'à ce que les détails apparaissent nettement, passage deux fois dans le xylène, enfin montage. Certains frottis ont été colorés par l'acide désoxyribonucléique de FEULGEN. La chromatine sexuelle femelle caractéristique a été ainsi nettement visible dans les noyaux des cellules épithéliales provenant de sujets féminins, aucune masse analogue n'étant visible dans les frottis masculins. Technique plus simple que la biopsie cutanée, et permettant si on y apporte un soin suffisant, de diagnostiquer le sexe génétique au niveau des frottis de muqueuse buccale avec très peu de risques d'erreurs.

GREENBLATT a vérifié l'exactitude du diagnostic sexuel sur les frottis de muqueuse buccale provenant de 125 sujets normaux d'âges variables, puis le test a

été fait chez trois pseudo-hermaphrodites femelles, chez un pseudo-hermaphrodite mâle, et chez une femme eunuchoïde avec dysgénésie gonadique. Diverses colorations ont été expérimentées : la coloration de PAPANICOLAOU, la technique au crésyl violet de MOORE et BARR. On a dénombré 100 cellules et parmi elles le nombre des noyaux contenant la chromatine sexuelle. Chez le groupe des femmes, on a trouvé une valeur moyenne de 49,1 % de noyaux à chromatine sexuelle, avec une variation de 14,14 % en plus ou en moins. Chez le groupe des hommes, on a trouvé une valeur moyenne de 2,78 % de noyaux à chromatine sexuelle femelle, avec des différences de 1,98 % en plus ou en moins.

Chez les pseudo-hermaphrodites femelles, la proportion des noyaux à chromatine sexuelle a été de 68 % dans un cas, de 44% dans un autre cas, alors que chez le pseudo-hermaphrodite mâle, la proportion n'a été que de 1 %. Dans un cas d'eunuchoïdie femelle avec dysgénésie gonadique, la proportion des noyaux à chromatine sexuelle femelle a été de 54 %.

D'autres auteurs ont étudié les frottis et trouvé un taux de 70 %. Le diagnostic du sexe a été correct dans 100 % des cas de GREENBLATT. Le seul obstacle à l'obtention d'images claires est la présence d'un grand nombre de germes pathogènes dans la muqueuse buccale.

DIXON et TORR ont prélevé des frottis de muqueuse buccale chez 98 femmes et 162 hommes entre 16 mois et 60 ans. Les 162 frottis d'origine masculine n'ont pas présenté de chromatine sexuelle nucléaire. Chez les frottis féminins, le taux des noyaux à chromatine a été de 35 à 50 %. Le diagnostic du sexe a donc été précis, et il est

parfaitement possible de distinguer entre noyaux de cellules épithéliales femelles et noyaux de cellules épithéliales mâles.

Cependant la masse de chromatine sexuelle ne peut être identifiée que si elle siège à une position absolument périphérique dans le noyau. Ce qui explique pourquoi dans une forte proportion des cellules des frottis femelles, la chromatine sexuelle n'est pas visible. DIXON dit avoir trouvé la chromatine sexuelle dans une seule des cinq premières cellules examinées, et il a décidé que ce taux de 25 était suffisant pour porter le diagnostic sexuel. Ce qui est particulièrement important chez les très jeunes enfants, chez qui il est difficile d'obtenir des frottis dans lesquels on trouve plus de 25 cellules remplissant les critères essentiels demandés. On peut ainsi standardiser la méthode et obtenir un diagnostic correct.

Mme YANEVA, LAMBERT et A. NETTER ont transposé la méthode cutanée et buccale aux frottis de muqueuse vaginale et urétrale. La technique qui permet d'obtenir des frottis de muqueuse vaginale ou urétrale est beaucoup plus simple que celle des biopsies cutanées. La coloration se fait au Feulgen ou au May-Grünwald, et le corpuscule chromatique féminin apparaît comme une masse très basophile soit à la périphérie, soit au milieu du noyau, parfois au contact du nucléole. On en trouve dans toutes les cellules, et il est donc inutile de faire une numération de ces corpuscules.

c) Polymorphonucléaires.

La recherche de la masse de chromatine sexuelle a été effectuée au niveau de certains leucocytes, les polymorphonucléaires neutrophiles.

DAVIDSON et SMITH ont décrit, au niveau du noyau des polynucléaires neutrophiles, un corpuscule de chromatine en forme de baguette et caractéristique du sexe féminin ; le test s'est révélé absolument exact dans la détermination du sexe de 620 sujets normaux ; dans le syndrome de TURNER, 28 malades dont le sexe apparent était féminin ont donné une réponse négative pour la chromatine sexuelle féminine. L'application à d'autres états sexuels ambigus a vérifié la valeur de cet examen.

LENZ enfin souligne l'intérêt de ce diagnostic du sexe au niveau des noyaux des polynucléaires et de ses applications à 32 cas de différenciations embryonnaires ambiguës. CASTRO de son côté a comparé les réponses obtenues au niveau des biopsies cutanées, des frottis de muqueuse buccale et du sédiment sanguin avec dans ce dernier test des réponses exactes dans 100 % des cas étudiés.

- IV -

APPLICATIONS CLINIQUES

-:-

Syndrome de TURNER.

A. LEMAIRE et ses collaborateurs ont rapporté un cas complet de syndrome de TURNER, petite taille, impubérisme, malformations congénitales, en particulier cou palmé et cubitus valgus, avec pour signes biologiques une excrétion urinaire très augmentée de folliculo-stimuline hypophysaire. Les lésions génitales par contre ont été longtemps décrites comme variables et polymorphes, mais on considérerait ces malades comme de sexe féminin, la lésion anatomique primordiale étant une agénésie ovarienne.

On dut cependant remettre en cause le sexe de ces malades et des études furent entreprises à l'aide du diagnostic de la chromatine sexuelle. On dut ainsi réformer le substratum anatomique du syndrome, dysgénésie, plus qu'agénésie, de la gonade, la lésion frappant plus souvent le testicule embryonnaire que l'ovaire (LEMAIRE). C'est donc de dysgénésie gonadique - sans préjuger du sexe - qu'il s'agit et l'on comprend que le test de la chromatine sexuelle prenne ici une haute signification. Dans le cas de LEMAIRE, il s'agissait d'une jeune fille de 18 ans présentant un retard de croissance (1 m,33) et une absence de puberté avec un développement psychomoteur et une intelligence de niveau normal. D'aspect la malade reste infantile, et seuls quelques poils pubiens sont apparus. L'examen clinique révèle

des malformations qui s'ajoutent à une atrophie de l'orifice vulvaire et du méat urétral, une vulve infantile, une hypoplasie des grandes lèvres, une atrophie des petites lèvres :

- un pterygium coli, ou "cou palmé",
- une atrophie du maxillaire inférieur, avec rétrognatisme plus apparent que réel ;
- une transparence des dents dont l'axe est dévié ;
- quelques naevi pigmentaires sur les joues, le cou, les membres supérieurs.

L'examen viscéral est négatif ; la seule anomalie est un signe de Chvostek. L'examen radiologique révèle :

- une agénésie de l'apophyse épineuse de C3 ;
- la persistance de l'ouverture des cartilages de conjugaison du poignet ;
- une selle turcique petite et fermée ; mais l'EEG est normal .

L'examen biologique montre une dissociation entre les phénol-stéroïdes et les corticoïdes, très faibles, et les taux relativement normaux des 17 céto 3 alpha et 3 bêta stéroïdes. Enfin la folliculostimuline urinaire est très élevée, et la coelioscopie montre l'absence d'utérus, mais deux tractus correspondant aux canaux müllériens, se réunissant sur la ligne médiane, une ébauche de ligament rond filant vers les fosses inguinales ; à gauche, pas d'ovaire, à droite un tractus blanchâtre en arrière du canal müllérien droit et s'engageant sous le caecum. Il s'agit donc bien d'un syndrome

de TURNER-ALBRIGHT, clinique et biologique.

On admet actuellement le plus souvent que le syndrome de TURNER représente une atteinte de sujets génétiquement mâles qui se sont développés selon le phénotype femelle par suite d'une atteinte très précoce des testicules embryonnaires. C'est ici que la détermination chromatique du sexe intervient car histologiquement ce diagnostic est difficile.

Dans le cas de LEMAIRE, l'examen a montré que la peau étudiée appartenait à un sujet génétiquement mâle. Sur 22 syndromes de TURNER étudiés à cet égard par GRUMBACH et collaborateurs le sexe génétique a été mâle dans 20 cas. Les trois malades de POLANI étaient tous trois génétiquement mâles.

J. BERTRAND a vu un syndrome de TURNER chez une petite fille de 8 ans hospitalisée pour "nanisme de type constitutionnel" ; la découverte d'un sexe génétique mâle a permis de rectifier le diagnostic.

ETCHEVERRY a étudié le sexe génétique de 28 cas de syndrome de TURNER, avec sexe apparemment féminin ; la chromatine des polynucléaires neutrophiles s'est montrée de type masculin dans 24 % des cas seulement, et de type féminin dans 76 % des cas.

J. DECOURT et ses collaborateurs ont décrit chez un sujet de 18 ans une "dysgénésie gonadique" comparable à celle du syndrome de TURNER-ALBRIGHT, avec un taux de FSH supérieur à 100 U.S. Le sujet était considéré comme étant de sexe féminin en raison de la conformation des organes génitaux externes. Mais l'étude cytologique des cellules épidermiques a permis de conclure

qu'il est de sexe génétique mâle, comme la plupart des turnériens. Mais au lieu d'être de petite taille, le malade de DECOURT présente une morphologie typiquement eunuchoïde avec une taille supérieure à la moyenne et une forte macroskélie. Ainsi, l'hypotrophie staturale, considérée comme caractéristique du syndrome de TURNER, peut faire défaut au même titre que les autres malformations fréquemment rencontrées, son association à la dysgénésie gonadique étant fortuite.

L'aplasie gonadale du syndrome de TURNER, selon EZES, doit être considérée comme susceptible de frapper les deux sexes ; on avait d'abord pensé qu'il ne s'agissait que de malades du sexe féminin, le diagnostic sexuel chromatique a montré que dans la grande majorité des cas le sujet était génétiquement mâle, mais il ne faut pas généraliser et le syndrome de TURNER, cessant d'être une maladie uniquement féminine (mais aussi cessant d'être une maladie uniquement masculine) peut apparaître dans les deux sexes. Voilà une correction à des notions classiques qui est due à la recherche de la chromatine sexuelle des noyaux cellulaires. C'est ainsi que les 28 cas de TURNER rapportés par ETCHEVERRY et concernant dans tous les cas un sexe apparemment féminin, le diagnostic chromatique a donné un type féminin dans 43 % des examens et un type masculin dans 57 % des examens réalisés sur les polynucléaires neutrophiles.

o ^ c

Syndrome de KLINEFELTER.

Il s'agit d'une affection vue chez l'homme sous forme de stérilité relative ou totale,

parfois gynécomastie, fréquente baisse du niveau intellectuel. Cette hypogonadie a été étudiée au point de vue du sexe génétique, et l'on a pu ainsi grouper les symptômes du syndrome selon que le sexe génétique est ou non masculin. Sur 27 cas de syndrome de KLINEFELTER, diagnostiqués par l'examen clinique, biologique, la biopsie testiculaire, FERGUSON SMITH a trouvé 10 fois une chromatine féminine et 17 fois une absence de masse chromatinienne nucléaire. Dans les cas génétiquement féminins, on trouve plus souvent la gynécomastie (60 % des cas) et l'azoospermie est pratiquement complète et constante. Sur 17 cas de sexe génétique masculin, on ne trouve qu'une gynécomastie et une oligospermie.

Dans les deux sexes, on constate une hyperplasie des cellules de Leydig et des tubes séminifères très altérés. Cependant, dans les cas génétiquement masculins, les cellules interstitielles sont augmentées, quelques tubes seulement témoignent d'une spermatogénèse discrète, la plupart ne contiennent que des cellules de Sertoli, et parfois on constate la dégénérescence hyaline typique du syndrome.

Lorsque la spermatogénèse est totalement absente, il semble s'agir, plus que de testicule, d'ovaire très remanié.

On voit quelle intrication des signes histologiques et cytologiques sexuels le syndrome présente, et si aucun bilan n'est possible sur le plan organique et biologique, il est bien évident que la recherche de la chromatine sexuelle peut apporter une orientation décisive au bilan sexuel hésitant.

GILBERT-DREYFUS a trouvé dans la littérature américaine huit cas de syndrome de KLINEFEL-

TER de sexe génétique féminin, son observation personnelle étant également de sexe féminin.

GILBERT-DREYFUS insiste alors sur le fait que le syndrome de Klinefelter - out tout au moins une partie des cas publiés sous ce nom - ne peut donc plus être considéré comme l'expression d'une maladie testiculaire acquise, mais bien comme l'expression, ou mieux comme la conséquence d'une dysgénésie gonadique chez des sujets de sexe génétique féminin.

Si cependant le syndrome survient entre la naissance et la puberté, pour des causes qui restent à définir, PASQUALINI rejette la commune origine testiculaire pour les troubles endocriniens et psychiques : (origine qu'il admettait dans les formes apparues d'emblée) dans ces cas tardifs il s'agit généralement de sujets génétiquement mâles.

ETCHEVERRY a pratiqué un diagnostic chromatinien dans 13 cas de syndrome de Klinefelter à sexe apparemment masculin : la chromatine fut de type masculin dans 24 % des cas seulement et de type féminin dans 76 % des cas.

°°°

Hermaphrodismes et pseudo-hermaphrodismes.

ETCHEVERRY a obtenu un diagnostic chromatinien négatif, donc indiquant le sexe masculin, chez un hermaphrodite vrai de sexe apparent féminin, avec un testicule d'un côté et un ovaire de l'autre. ROSENTHAL a étudié deux jeunes enfants atteints d'hermaphrodisme vrai, puisque porteurs d'un testicule et d'un ovaire.

On voit toute l'importance de ce diagnostic sexuel précoce, afin que toute l'orientation de l'enfant se fasse dans le sens du sexe réel.

LENZ cependant pense que la décision ne doit pas être modifiée par le sexe chromatinien, mais par l'aspect des organes génitaux externes et secondairement par le bilan hormonal. Chez les grands enfants et les adultes, le choix a été évidemment fait avant la mise en oeuvre du test. Chez les nouveau-nés intersexuels, ce n'est qu'exceptionnellement que la chromatine sexuelle recherchée devrait influencer la décision selon LENZ qui, chez 11 enfants et adultes jeunes atteints de syndrome de Turner, avec organes génitaux externes féminins, n'a trouvé que deux fois un sexe génétique femelle.

°°°

Homosexualité.

LUERS et SCHULTZ ont étudié par la recherche de la chromatine sexuelle trois hommes homosexuels d'une cinquantaine d'années.

Psychiquement, ces trois hommes étaient caractéristiques. La recherche de la chromatine dans les noyaux des polymorphonucléaires neutrophiles : elle a été négative dans un cas, et faiblement positive (un seul noyau douteux) dans les deux autres cas. Il s'agissait donc d'un aspect assez conforme à celui d'un homme normal, mais totalement différent de celui d'une femme normale. Ce comportement psychosexuel femelle s'est donc fort bien accommodé de gonades, de bilan hormonal et même de sexe chromosomien

En médecine légale enfin, la recherche du sexe chromatinien peut trouver d'intéressantes applications pratiques. Puisque la chromatine sexuelle peut être déterminée au niveau de tissus fort divers, il devient possible d'établir le sexe sur des fragments humains, dans la mesure où la décomposition n'est pas trop avancée. Un fragment de peau recueilli peut suffire à identifier le sexe du sujet à qui il appartient.

DIXON et TORR ont montré la persistance de la chromatine sexuelle après la mort : c'est pourquoi ces auteurs attribuent au diagnostic un avenir médico-légal sur des corps mutilés. Il n'a d'ailleurs pas encore été établi combien de temps après la mort la chromatine sexuelle nucléaire persiste, aussi DIXON vient-il d'entreprendre ce type de recherche sur du matériel de dissection et sur la peau de fœtus à terme. Il a été possible de déterminer le sexe d'après l'examen de petits fragments d'épithélium et de cartilage. Sur les tissus fixés, il n'y a pas de raison pour que la préservation ne soit pas prolongée sept ans. Mais lorsque les tissus ne sont pas fixés, le diagnostic précis ne peut se faire au-delà de deux ou trois semaines après la mort des tissus fœtaux étudiés, le délai dépendant évidemment du milieu où les fragments ont été conservés. Il semble que ce soit au niveau des cellules cartilagineuses que le noyau conserve le mieux les aspects caractéristiques de la chromatine sexuelle.

CONCLUSIONS

-:-

I.- La découverte, dans le noyau de cellules appartenant à un organisme de sexe féminin, d'une masse chromatique a permis la mise au point d'une méthode cytologique de diagnostic du sexe génétique. Utilisant d'abord la biopsie cutanée, cette technique s'est ensuite adressée aux frottis de muqueuse buccale, vaginale, urétrale, et aux polynucléaires neutrophiles du sang circulant.

II.- L'examen d'un nombre donné de noyaux (100 par exemple) permet d'établir un pourcentage de masses chromatiques. Ce chiffre varie lorsque le donneur est de sexe féminin entre 25 et 65 %, et en cas d'organisme masculin, entre 1 et 10 % au plus.

III.- La détermination génétique du sexe trouve en endocrinologie d'intéressantes applications ; c'est un élément à ajouter au bilan somatique et biologique dans les dysgénésies gonadiques type syndrome de TURNER-ALBRIGHT, dans les aplasies testiculaires de KLINEFELTER, dans les hermaphrodismes vrais et surtout dans les pseudo-hermaphrodismes, enfin en médecine légale on peut sur des débris humains, un lambeau cutané, établir le sexe du sujet à qui ils appartiennent.

IV.- La méthode est intéressante à appliquer dès la naissance en cas de sexualité ambiguë ; il est bien évident que l'élément principal qui conditionne l'orientation d'un sujet vers l'un ou l'autre sexe reste la morphologie des organes génitaux externes. Devant un syndrome de dysgénésie gonadique vu plus tardivement, le sexe génétique apporte des indications utiles sur le choix du traitement hormonothérapique.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : I. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

:-

J. BERTRAND, Cl.. MOURIQUAND

Intérêt pratique de la détermination
du sexe chromatinien en pédiatrie à
propos de quelques observations
Réunion Lyonnaise de Péd. 26 mai 1957

N.M. CASTRO, U.S. TRENCH, W.S. SASSO,
J. KERBAUY

Sex diagnosis by the nuclear structure
of the cells of human urinary sediment
Lancet II pages 565-566 21 sept. 1957

J. DECOURT, J.P. MICHARD, J. LOUCHART,
J.M. DOUMIC

Dysgénésie gonadique avec aplasie
génitale et morphologie eunuchoïde
chez un sujet apparemment féminin,
mais de sexe génétique mâle
Soc. Endocrinol. 26 janv. 1956

A.D. DIXON, J.B.D. TORR

Post-mortem persistence of sex chroma-
tin
Journ.Forensic Med. I pages 161-168
oct.-déc. 1956
Sex chromatin in oral smears
Brit.Med.Journ.II pages 799-800 6
oct. 1956

J.L. EMERY, M. MAC MILLAN

Observations on the female sex chroma-
tin in human epidermis and on the value
of skin biopsy in determining sex
Journ.Path.Bact. LXVIII p.17-22 juil.1954

M.A. ETCHEVERRY, S. WAIS

Chromatine sexuelle des neutrophiles
sanguins et états intersexuels
Rev.Asoc.Méd.Argent. LXXI pages 333-346
oct. 1957

H. EZES

Dysgénésie gonadique et sexe génétique
(syndrome de Turner-Albright)
Presse Méd. LXIV page 423 3 mars 1956

GILBERT-DREYFUS, J.C. SAVOIE, J. SEBAOUN,
J. BELAICH, H. THIRIEZ

Découverte d'un sexe génétique féminin
chez un mâle hypoandre présentant les
critères d'un syndrome de Klinefelter
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 22 juin 1956

R.B. GREENBLATT, O. MATEO DE ACOSTA, E. VAZQUEZ,
D.F. MULLINS jr.

Oralmucosal smears in detection of gene-
tic sex
Journ.Am.Med.Assoc. CCXI pages 683-685
23 juin 1956

H. & M. HINGLAIS

Le diagnostic chromosomique du sexe
chez l'adulte
Presse Méd. LXIII pages 337-338 5 mars
1955

W. KOSENOW

Résultats divergents dans la détermina-
tion du sexe dans les noyaux des leuco-
cytes et les cellules épithéliales de la
muqueuse buccale
Klin.Woch. XXXV pages 75-76 15 janv.
1957

A. LEMAIRE, E. HOUSSET, J.P. MICHARD, Ch.SORS

Dysgénésie gonadique et sexe génétique
(syndrome de Turner Albright)
Presse Méd. LXIII pages 1785-1787 25 déc.
1955

W. LENZ

La détermination du sexe d'après les
leucocytes polymorphonucléaires dans
les cas de différenciation de sexes
embryonnaires aberrants.
Ann.Paed. CLXXXVIII pages 65-88 fév.
1957

E. LUERS, J.H. SCHULIZ

Sexe chromosomique et adaptation
psychosexuelle. Les mâles homosexuels
Arztl.Woch. XII pages 249-254 22 mars
1957

K.L. MOORE, M.L. BARR

Smears from the oral mucosa in the
detection of chromosomal sex
Lancet II pages 57-58 9 juill. 1955

N. NIEMANN, M. & B. PIERSON, J. DE WYN

Etude sur la différenciation sexuelle ;
les nouvelles méthodes cytologiques de
détermination du sexe génétique et leurs
applications cliniques
Sem.Hôp.Paris XXXII pages 1132-1144
30 mars 1956

G. NOEL

La recherche du sexe génétique par la
méthode des biopsies cutanées. Intérêt
de la méthode et ses applications en
clinique
Réun.Lyonnaise Péd. 26 mai 1957

I.M. ROSENTHAL, J.H. KIEFER, E. MACGREW,
I.P. BRONSTEIN

Unilateral true hermaphroditism
Pediatrics XX pages 1006-1018 déc. 1957

H. THIRIEZ

A propos des méthodes de détermination
du sexe chromosomique
Presse Méd. LXIV page 1312 14 juil.1956

H. YANEVA, A. NETTER, A. LAMBERT

Une méthode inédite de diagnostic du
sexe chromosomique

Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 17 fév. 1956

Soc.Gyn.Obst.Paris 7 mai 1956

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Historique	18
III.- Techniques et résultats	23
IV.- Applications cliniques	33
V.- Conclusions	41
VI.-Bibliographie	43

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

